Pharmakokinetische Untersuchungen von Chinidin nach einmaliger und wiederholter Verabreichung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Herman-Josef Finger
aus Rommerskirchen

Bonn 1980

Pharmakokinetische Untersuchungen von Chinidin nach einmaliger und wiederholter Verabreichung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Herman-Josef Finger
aus Rommerskirchen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. H.R. Ochs
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. H. Kaulhausen

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr.med.H.J.DENGLER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

gewidmet
meiner Frau Helmgard

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG	5
B) METHODIK	7
1. Pharmakokinetik von Chinidinsulfat und Chinidinglukonat nach einmaliger und mehrmaliger Gabe.	7
2. Pharmakokinetik von Chinidin bei älteren Personen.	9
3. Einfluß von Propranolol auf die Kinetik und die durch Chinidin hervorgerufenen elektrokardiographischen Änderungen.	10
C) ERGEBNISSE	14
D) DISKUSSION	19
E) ZUSAMMENFASSUNG	25
ABBILDUNGEN	27 - 37
TABELLEN	38 - 44
LEBENSLAUF	

A) EINLEITUNG

Die antiarrhythmische Wirkung von Chinidin ist seit 1749 bekannt (1). Bis vor wenigen Jahren jedoch basierte die Wahl eines bestimmten Chinidinsalzes sowie der Dosis und des Dosierungsintervalls auf empirischen Erfahrungen in der Klinik. Die Entwicklung von spezifischen und sensitiven Methoden zur Bestimmung von Chinidin in den Körperflüssigkeiten ergab die Möglichkeit, pharmakokinetische Studien durchzuführen, die auch das Verhalten verschiedener Chinidinsalze unter differierenden Bedingungen aufklärten.

Eine effektive Pharmakotherapie kardialer Arrhythmien setzt voraus, daß von einer geeigneten antiarrhythmischen Substanz therapeutische Blut- und Gewebespiegel erreicht und aufrecht erhalten werden. Der therapeutische Bereich des Antiarrhythmikums Chinidin ist bekanntlich schmal. Blutspiegel, die den therapeutischen Bereich überschreiten, führen zu nicht ungefährlichen Toxizitätserscheinungen, während Konzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs nicht nur als ineffektiv zu bezeichnen sind, sondern sogar die Häufigkeit von Arrhythmien steigern können. Um daher die Chinidin-Konzentrationen innerhalb des erwünschten therapeutischen Bereichs aufrechtzuerhalten, ist es zumindest bei den bisher traditionell verordneten Chinidinpräparaten ohne Retardwirkung erforderlich, mehrfach täglich Chinidin einzunehmen. Damit taucht gleich das Problem der unzuverlässigen Einnahme des Medikaments durch den Patienten aufgrund unbequemer Dosierungsrichtlinien auf.

Die Einführung von Langzeit-Chinidinpräparaten hat einen neuen Weg gewiesen, dieses Problem zu vereinfachen. Chinidin retard-Präparate erlauben nicht nur eine weniger häufige Einnahme in der täglichen klinischen Praxis, sondern vermeiden auch weitgehend die hohen, potentiell toxischen Maximal- und sehr niedrigen, ineffektiven Minimal-Konzentrationen konventioneller Chinidinpräparate, die aufgrund der raschen Absorption zustande kamen.

Ziel dieser Arbeit war die Aufklärung folgender Problemstellungen:

1. Wird Chinidinglukonat, das als Retard-Präparat bezeichnet wird, langsamer absorbiert als Chinidinsulfat? Erlauben eventuelle Unterschiede in der Kinetik dieser beiden Präparate eine weniger häufigere und damit eine für den Patienten bequemere Verordnungsweise als bisher?

2. Altersbedingte Änderungen der renalen und hepatischen Clearance zahlreicher Medikamente können zu exzessiver Pharmakonakkumulation führen. Die Prädisposition älterer Patienten, besonders unter unerwünschten Nebenwirkungen von Medikamenten zu leiden, könnte durch dieses Phänomen erklärt werden. Chinidinderivate werden vorwiegend an ältere Personen mit Herzkrankheiten verordnet, obwohl der Einfluß des Alterungsprozesses auf die Pharmakokinetik und klinischen Effekte von Chinidin bisher unbekannt ist, da die kinetischen Daten vorwiegend an jungen, gesunden Versuchspersonen erhoben wurden. Es sollte daher die Chinidindisposition von jungen und älteren Versuchspersonen verglichen werden.

3. Die Beeinflussung der Kinetik von Chinidin durch gleichzeitige Gabe anderer Medikamente ist bisher nur in ganz geringem Umfang erforscht. Propranolol ist eine der häufigsten Substanzen, die gleichzeitig mit Chinidin verordnet werden. Aufgrund von Untersuchungen am Versuchstier und am Menschen ist bekannt, daß Propranolol unter bestimmten Bedingungen die Pharmakokinetik anderer Substanzen durchaus verändern kann (2, 3, 4, 5, 6). Wir haben daher geprüft, inwieweit die gleichzeitige Gabe von Propranolol die pharmakokinetischen und akuten elektrokardiographischen Eigenschaften des Chinidin bei intravenöser Gabe beeinflußt.

B) METHODIK

1. Pharmakokinetik von Chinidinsulfat und Chinidinglokonat nach einmaliger und mehrmaliger oraler Gabe.

7 gesunde weibliche und männliche Versuchspersonen nahmen an dieser pharmakokinetischen Studie, die aus zwei Teilen bestand, teil (Tab. I). Während des ersten Teils der Studie wurde Chinidinsulfat und Chinidinglukonat als einmalige Dosis verabreicht. Im zweiten Teil der Studie wurden die beiden oralen Präparate bei den gleichen Versuchspersonen bis zum Erreichen des steady state gegeben. Um eine Aussage zur absoluten biologischen Verfügbarkeit machen zu können, hatten die gleichen Probanden Chinidin als Laktatsalz auch als einmalige intravenöse Injektion erhalten.

Teil 1a)
Während des intravenösen Versuchs wurden 275 - 300 mg Chinidinbase als Laktatsalz intravenös mit einer Infusionspumpe über 15 Minuten injiziert. Chinidin pro injectione war eine wässrige Lösung des Laktatsalzes (pH 4,4) mit einer Konzentration von 150 mg Chinidinbase/ml. Die aktuelle Konzentration wurde durch jeweils quantitative Analyse vor dem Versuch bestimmt: Bestanden Differenzen zur angegebenen Konzentration, erfolgte eine entsprechende Berichtigung der gegebenen Dosis. Bei der oralen Verabreichung wurden 400 mg Chinidinsulfat[+] (2 x 200 mg Tabl.) oder 495 mg Chinidinglukonat[++] (1 1/2 Tabl. à 330 mg) mit 100 ml Wasser nüchtern morgens verabreicht. Wenigstens eine Woche lag jeweils zwischen den einzelnen drei Versuchen.
Die Reihenfolge der Experimente war randomisiert. Venöse Blutproben wurden vor und 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24 und 30 Stunden nach Beginn der intravenösen

---

[+] Parker Davis Laboratories

[++] Cooper Laboratories

Infusion oder nach Einnahme jeder oralen Dosis entnommen. Nach jeder Dosis wurde der Urin über 48 Stunden in den Intervallen 0 - 1, 1 - 2, 2 - 4, 4 - 8, 8 - 24, und 24 - 30 Std. gesammelt. Serum- und Urinproben wurden bei -20°C bis zum Zeitpunkt der Bestimmung eingefroren.

Teil 1b)
Die gleichen Versuchspersonen nahmen an einer cross-over-Studie teil, bei der eine Langzeittherapie mit zwei oralen Chinidinpräparaten simuliert wurde. Das Salz Chinidinsulfat wurde als "loading dose" (400 mg) morgens nüchtern am 1. Tag gegeben. Erhaltungsdosen von je 200 mg erhielten die Probanden 6, 12, 18 und 24 Std. nach der "loading dose". Venöse Blutproben wurden 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 4 und 6 Std. nach der 1., 2. und letzten Dosis sowie zusätzlich 8, 12, 18, 24, 30, 36 und 48 Std. nach der letzten Dosis gewonnen. Beim Chinidinglukonat-Versuch erhielten die Probanden eine große Dosis ("loading dose") von 860 mg (=2Tabl.) am Morgen des 1. Tages, wobei anschließend eine Erhaltungsdosis von 495 mg (=1 1/2 Tabl.) 12 und 24 Std. nach der initialen "loading dose" gegeben wurde. Venöse Blutproben wurden o.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 4, 6, 8 und 12 Std. nach der ersten und letzten Dosis sowie zusätzliche Proben 18, 24, 30, 36 und 48 Std. nach der letzten Gabe gewonnen. Der Urin wurde über 96 Std. nach Beginn beider Versuche in folgenden Intervallen gesammelt: 0 - 24, 24 - 48, 48 - 72 und 72 - 96 Std. Serum- und Urinproben wurden bei -20° bis zum Zeitpunkt der Bestimmung eingefroren.

Bei einer Versuchsperson (Versuchsperson Nr. 4) konnten zusätzliche Blutproben entnommen werden. Während des Chinidin-Sulfatversuchs wurden 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4 und 6 Std. nach der 2., 3. und 4. Chinidindosis und während des Glukonatversuches zu denselben Zeitpunkten Proben nach den ersten beiden Dosen entnommen. Bei einer weiteren Versuchsperson (VP-Nr. 6) konnte zur Aufklärung der Kinetik ein zusätzlicher Versuch durchgeführt werden: Dieser Proband nahm 600 mg Chinidinsulfat als "loading dose" und anschließend 300 mg als Erhaltungsdosis 12

und 24 Std. später ein. Die Blutabnahmen erfolgten zu den gleichen Zeiten wie im Chinidinglukonat-Versuch der Versuchsperson Nr. 4.

Mindestens 10 Tage vergingen zwischen den einzelnen Versuchen. Die Reihenfolge der Experimente war randomisiert. Die Gesamtdosis an Chinidinbase betrug während des Chinidinsulfatversuches 994 mg und 1097 mg während des Chinidinglukonatversuches.

2. Pharmakokinetik von Chinidin bei älteren Versuchspersonen.

22 gesunde männliche und weibliche Versuchspersonen nahmen an dieser Studie freiwillig teil (Tab. 4). 14 Versuchspersonen befanden sich im Alter von 23 - 34 Jahren, 8 im Alter zwischen 60 - 69 Jahren. Bei allen Probanden fanden sich aufgrund der üblichen Laborwerte keine Hinweise für eine Störung der Leber- oder Nierenfunktion. 2 ältere Frauen litten allerdings an einem leichten Diabetes mellitus, der mit Diät gut eingestellt war. Eine weitere ältere Versuchsperson wies erhöhte Blutfettwerte auf.

Versuchsanordnung:
Eine Dosis von 180 - 300 mg Chinidinbase in Form des Laktatsalzes wurde in 50 ml einer 5 %igen Dextroselösung gelöst und über 15 Minuten mit einer Infusionspumpe unter EKG-Kontrolle infundiert. Blutentnahmen erfolgten vor und zu den folgenden Zeiten nach Beginn der Infusion: 0.25, 0.375, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 und 30 Std. Bei den jungen Versuchspersonen wurde zusätzlich 18 Std. nach Beginn der Infusion Blut entnommen. Urin wurde über 48 Std. in folgenden Intervallen gesammelt: 0 - 4, 4 - 8, 8 - 24 und 24 - 48 Std. Serum und Urin wurden bei -20^{o} bis zum Zeitpunkt der Analyse eingefroren.

3. Einfluß von Propranolol auf die Kinetik und die durch Chinidin hervorgerufenen elektrokardiographischen Änderungen.

5 gesunde Versuchspersonen (4 männliche, eine weiblichen Geschlechts) im Alter von 27 bis 34 Jahren nahmen an der Studie teil.
Jede Versuchsperson erhielt randomisiert zwei Chinidininfusionen im Abstand von mindestens einer Woche. Die 1. Infusion bestand in einer "Kontrollinfusion" ohne gleichzeitige Propranololgabe. Im Rahmen der 2. Chinidininfusion nahmen die Versuchspersonen alle 4 Std. 40 mg Propranolol bereits 15 Std. vor der Infusion sowie während der gesamten Versuchsdauer ein. Vor den Chinidininfusionen wurde die Isoproterenolsensitivität (Ausmaß der beta-adrenergen Blockade) mit steigenden intravenösen Bolusdosen an Isoproterenol untersucht (8). Unter kontinuierlicher EKG-Überwachung erfolgten alle 2 - 3 Min. intravenöse Isoproterenolgaben, bis ein vorübergehender Anstieg der Herzfrequenz von mindestens 30 Schlägen/min erreicht war.
Folgende Isoproterenol-Dosen wurden injiziert: 0.5, 1.0, 2.0, 5, 10, 25, 50, 75, 100 und 400 µg. Die Isoproterenolsensitivität ließ sich dann anhand der logarithmischen Darstellung der Isoproterenoldosis im Vergleich zum Herzfrequenzanstieg (gegenüber der Ausgangsfrequenz) berechnen. Dabei diente die Steigung dieser Kurve zur Bestimmung der Dosis, die einen Anstieg um 30 Schläge/min hervorrief.
Die Entnahme der venösen Blutproben und die Urinkollektion erfolgte nach dem unter 2. angegebenen Plan. Ein EKG (Papiergeschwindigkeit 25 u. 50 mm/sec, Ableitung II) wurde vor jeder Chinidininfusion, nach Infusion der halben Dosis (7.5 Min. nach Infusionsbeginn), gleich nach Ende der Infusion sowie 7.5 und 15 Min. später abgeleitet, um die folgenden EKG-Variabeln bestimmen zu können: PR-Intervall, T-Wellenhöhe, korrigiertes QT-Intervall, QRS-Dauer und Herzfrequenz.

Analyse der Chinidinkonzentrationen

Die Konzentrationsbestimmungen von Chinidin in Urin und Serum erfolgten nach einer Modifikation des spektrophotofluorometri-

schen Assays von CRAMER und ISAKSSON(9): Unter Schütteln wurden zu 1 ml einer 0.1 normalen NaOH tropfenweise 0.5 ml Serum oder Urin hinzugegeben. Dann erfolgte nach der Zugabe von 1.5 %igem Isoamylalkohol in Toluol eine sorgfältige Durchmischung über 10 Min. und anschließend ein zehnminütiges Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen/min. Daraufhin wurden 5 ml der Toluolphase in ein weiteres Reagenzröhrchen übertragen und mit 5 ml 0.1 normaler H_2SO_4 extrahiert. Die Mischung wurde geschüttelt, zentrifugiert und die organische Schicht aspiriert und verworfen.
Die Fluoreszenzbestimmung von 3 ml des sauren Extraktes erfolgte bei 350 m/u Anregung und 450 m/u Emission. Gleichzeitig mit den unbekannten Proben wurden geeignete Standardkonzentrationen mit dem Serum und Urin eines jeden Probanden sowie ein Leerwert bestimmt.
Die Fluoreszenz Chinidin-enthaltender Proben von ungefähr 5 ng/ml betrug das Doppelte der Fluoreszenz der Leerwerte bei einer äußerst geringen Variationsbreite von Probe zu Probe und von Tag zu Tag. Ein Wert, der erheblich über diesen 5 ng/ml lag (nämlich 30 ng/ml wurden als die untere Nachweisgrenze der Methode angenommen).Der Variationskoeffizient für identische Proben lag unter 3 %.
Mit dieser Technik werden Chinidin und Dihydrochinidin, ein kardioaktiver Metabolit, der häufig in Chinidinpräparationen gefunden wird (10, 11 , 9, 12, 13) erfaßt, wohingegen polare Metabolite ganz überwiegend nicht miterfaßt werden (12, 13, 14, 15, 16). Die auf diesem Wege bestimmten Chinidinkonzentrationen sind nahezu identisch mit denen, die gaschromatographisch und/oder massenspektrometrisch gemessen wurden (14, 15, 16).

Datenanalyse

Die Analyse der Serum-Chinidinkonzentrationen nach intravenöser Gabe erfolgte mittels Computer ("weighted non linear least squares regression analysis") nach der Formel:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

(C = Plasmakonzentration an Chinidin, t = Zeit nach der Dosis,

die Koeffizienten A, B, α und ß = hybride Größen des offenen 2-Kompartimentmodells) (17, 18). Die Ergebnisse der Computeranalyse wurden durch Vergleich mit den gemessenen Werten auf Übereinstimmung bzw. auf den Umfang der Abweichung überprüft. Sämtliche Analysen erfolgten auch unter Benutzung eines 3-Kompartimentmodells (triexponentielle Funktion: $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Pe^{-\pi t}$), wobei jeweils die Funktion mit dem kleinsten residualen Irrtum zur Beschreibung der Kinetik benutzt wurde. Sodann ließen sich die pharmakokinetischen Parameter: $t_{1/2\alpha}$ (=Distributionshalbwertzeit), $t_{1/2\beta}$ (=Eliminationshalbwertzeit), V_1 (=Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments), V_d (=totales Verteilungsvolumen) und totale Clearance bestimmen (18, 19, 20). Auch die Serum-Chinidinkonzentrationen nach oraler Gabe wurden wie o.a. analysiert. Die Daten wurden an die folgende Funktion angeglichen: $C = X(e^{-ket} - e^{-k\alpha t})$, wobei C die Serum-Chinidinkonzentration zum Zeitpunkt t nach der Dosis, X den "hybrid intercept term" und $k\alpha$ und ke die Absorptions- und Eliminationskonstanten 1. Ordnung darstellen.

Bei 3 Personen ließ sich eine verzögerte Absorption nach oraler Gabe beobachten ("lag time"). In diesem Falle wurde die folgende Formel benutzt:

$$C = X(e^{-ke\,(t - to)} - e^{-k\alpha\,(t - to)}$$

wobei to die Verzögerungszeit darstellt.

Die Bestimmung der absoluten biologischen Verfügbarkeit (=Vollständigkeit der Chinidinabsorption beider oraler Chinidinpräparate) erfolgte bei jeder Versuchsperson durch Vergleich der dosiskorrigierten Fläche unter der 30 Std.-Serumkonzentrationszeitkurve (AUC-30) sowie der dosiskorrigierten Urinausscheidung über 48 Std. (UE-48) mit den entsprechenden Werten nach intravenöser Chinidingabe.
Während der "steady state"-Versuche erschien das letzte "steady state"-Dosisintervall (0 - 6 Std. bzw. 0 - 12 Std. nach der letzten Dosis Chinidinsulfat bzw. -glukonat) besonders wichtig.

Aus den zu diesen Zeitabschnitten gewonnenen Ergebnissen wurden folgende Faktoren analysiert:

Die beiden minimalen "steady state"-Konzentrationen, die vor und 6 Std. nach der letzten Chinidinsulfatdosis (bzw. vor und 12 Std. nach der letzten Chinidinglukonatdosis) entnommen wurden; der mittlere Variationskoeffizient (CV = Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert, ausgedrückt in Prozent) der beiden Minima; die gepoolten intraindividuellen Werte von CV, die eine allgemeine Abschätzung der intraindividuellen Variabilität der minimalen "steady state"-Spiegel zulassen (20, 21); die interindividuellen Mittelwerte und Variationskoeffizienten, die anhand der individuellen Mittelwerte ermittelt wurden und eine Abschätzung der interindividuellen Variation der minimalen "steady state"-Werte zulassen; die maximalen "steady state"-Konzentrationen und der prozentuale Anstieg im Vergleich zu den Minimalkonzentrationen; und die biologische Verfügbarkeit im "steady state", die anhand der Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve während des letzten Dosisintervalls nach Korrektur für die gegebene Chinidindosis ermittelt wurde.

Die für jede Versuchsperson bestimmte Eliminationsfunktion nach einmaliger intravenöser Chinidin-Gabe diente dazu, die Serumkonzentrationszeitkurve während des steady state-Versuchs vorherzusagen (22, 23, 24). Die Analyse der Differenzen zwischen beobachteten und vorausgesagten minimalen "steady state"-Konzentrationen erfolgte mit Hilfe der linearen Regression.

C) ERGEBNISSE

1. Kinetik von Chinidinglukonat und -sulfat nach einmaliger und mehrmaliger Gabe.

Absorptions- und Eliminationskinetik

Die Tabelle 2 faßt die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studie der 2 oralen Chinidinpräparate nach einmaliger Dosierung zusammen. Die maximalen Serumspiegel nach Chinidinglukonat lagen signifikant niedriger und wurden zu einem signifikant späteren Zeitpunkt nach Applikation erreicht als nach der Gabe von Chinidinsulfat. Diese Differenz der maximalen Serumkonzentrationen blieben auch dann noch signifikant, wenn die unterschiedliche Menge an gegebener Chinidinbase berücksichtigt und die Ergebnisse entsprechend korrigiert wurden. Die Absorptionshalbwertzeit von Chinidinglukonat (61.2 Min.) war länger ($0.05 < p < 0.1$) als die des Chinidinsulfat (41.1 Min.). Die Eliminationshalbwertzeit beider Präparate war mit 6.1 bzw. 6.3 Std. fast identisch.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Absorption von Chinidin aus dem Glukonatsalz langsamer erfolgt als nach Gabe des Sulfatsalzes. Dadurch erklären sich die niedrigeren und verzögert auftretenden maximalen Serumkonzentrationen. Die Eliminationsgeschwindigkeit des Chinidin nach Beendigung der Absorptionsphase ist allerdings für beide Präparate gleich.

Die Abb. 1 gibt semilogarithmisch und linear die mittlere Serumkonzentrationszeitkurve aller 7 Probanden wieder.

Bioverfügbarkeit (Einzeldosis)

Die systemische Bioverfügbarkeit des Sulfat- und Glukonatsalzes, errechnet anhand der dosiskorrigierten Fläche unter der 30 Std.-Serumkonzentrationszeitkurve (AUC-30) betrug 86.0 und 76.5 % (Tab. 2). Beide Werte lagen signifikant unter 100 %, jedoch erreichten die Unterschiede nicht die Signifikanzgrenze (gepaarter t-Test = 0.99). Wurde die biologische Verfügbarkeit anhand der dosiskorrigierten 48 Std.-Urinausscheidung (UE-48) errech-

net, so ergab sich eine biologische Verfügbarkeit von 83.7 % für das Sulfatsalz und von 73.6 % für das Glukonatsalz. Auch diese Werte waren signifikant niedriger als 100 %. Bei Berücksichtigung der Urinausscheidung zur Berechnung der biologischen Verfügbarkeit waren die Unterschiede der untersuchten Präparate signifikant ($p < 0.05$). Zusammenfassend ergibt sich, daß die biologische Verfügbarkeit beider oraler Chinidinpräparate signifikant unter 100 % liegt, wobei die Verfügbarkeit des Chinidinglukonats wiederum 10 % geringer ist als die des Sulfatsalzes.

Fluktuation der Serumkonzentrationen während der Dosierungsintervalle

Abb. 2 gibt die mittleren Serum-Chinidinkonzentrationen während der Langzeitdosierung mit Chinidinsulfat und -glukonat wieder. Die minimalen "steady state"-Serumkonzentrationen während des Chinidinsulfatversuches erreichten 1.13 $\pm$ 0.13 /ug/ml; der Variationskoeffizient der interindividuellen Konzentrationen betrug 9.9 % und der gepoolte intraindividuelle Variationskoeffizient 7.2 % (Tab. 3). Die maximalen "steady state"-Konzentrationen erreichten 1.90 $\pm$ 0.16 /ug/ml mit einem interindividuellen Variationskoeffizienten von 21.5 %. Die mittlere Fluktuation der Serumkonzentrationen von Dosis zu Dosis, berechnet als prozentuale Differenz der maximalen und minimalen Konzentrationen, betrug im Mittel 66.9 ($\pm$ 9.5)% (Tab. 3). Die Gabe von Chinidinsulfat bei der Versuchsperson Nr. 6 alle 12 Std. führte zu erheblichen Schwankungen der Serumspiegel während der Dosisintervalle (Abb. 3). Die maximalen Konzentrationen lagen etwa um das dreifache höher als die minimalen Serumspiegel.

Während des Chinidinglukonatversuches erreichten die minimalen "steady state"-Konzentrationen 0.90 (+ 0.05) /ug/ml. Die inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten betrugen 16 und 15.6 %. Die maximalen "steady state"-Serumkonzentrationen wurden mit 1.54 (+ 0.17) /ug/ml bei einem interindividuellen Variationskoeffizienten von 28.5 % gemessen. Die Fluktuation der Serumspiegel von Dosis zu Dosis während des Chinidinglukonat-

versuches betrug im Mittel 70.1 (± 10.0)% und war somit im Vergleich zum Chinidinsulfatversuch signifikant höher.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Fluktuation der Serumspiegel zwischen den einzelenen Dosen zum Zeitpunkt des "steady state" bei Gabe von Chinidinglukonat im 12-stündigen Rhythmus fast identisch ist mit denen des Chinidinsulfat bei 6-stündiger Applikation. Die Variation der "steady state"-Serumkonzentrationen zwischen den einzelnen Versuchspersonen war für beide Chinidinpräparate fast identisch mit der intraindividuellen Schwankungsbreite. Allerdings schienen die minimalen "steady state"-Konzentrationen intra- und interindividuell nach der Gabe des Glukonatsalzes größere Schwankungen zu zeigen.

Biologische Verfügbarkeit (steady state)

Die dosiskorrigierte Fläche unter den "steady state"-Serumkonzentrationszeitkurven war nach Gabe von Chinidinglukonat (0.047 ± 0.005 E) zwar kleiner als nach Einnahme von Chinidinsulfat (0.052 ± 0.004 E), aber die Differenz erreichte keine statistische Signifikanz (gepaarter t-Test = 1.35). Zwar erreichte die Urinausscheidung an Chinidin über 96 Std. (Abb. 4) ebenfalls gering höhere Werte nach der Gabe von Chinidinsulfat (28.5 ± 1.6 gegenüber 26.5 ± 2.0 % der Dosis), aber auch hier war der Unterschied nicht signifikant (gepaarter t-Test = 1.83). Die Ergebnisse stimmen ausgezeichnet überein mit denen nach einmaliger Applikation und zeigen, daß die biologische Verfügbarkeit von Chinidinsulfat um etwa 10 % höher liegt als die des Chinidinglukonats.

Gemessene und vorausberechnete Konzentrationen

Die beobachteten minimalen "steady state"-Serumkonzentrationen wichen erheblich von denen ab, die vom Computer aufgrund der Ergebnisse nach einmaliger intravenöser Gabe berechnet wurden (Abb. 5). Die beobachteten und vorausberechneten Konzentrationen ließen weder im Falle des Chinidinsulfat (R = 0.45) noch im Falle des Chinidinglukonat (R = 0.12) eine signifikante Korrelation zu. Die Abweichungen von den aktuell gemessenen Konzen-

trationen waren dabei beim Glukonatsalz stärker ausgeprägt als nach Chinidinsulfat (gepaarter t-Test = 1.09), jedoch erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz. Die Abb. 6 gibt die gemessenen und vorausberechneten Serum-Chinidinkonzentrationen während der gesamten Studie für die Versuchsperson Nr. 4 wieder, bei der die häufigste Anzahl an Blutproben entnommen wurde.

2. Pharmakokinetik von Chinidin bei älteren Versuchspersonen.

Die intravenöse Infusion von Chindin führte bei keiner Versuchsperson zu Nebenwirkungen. Die Serum-Chinidinkonzentrationen direkt nach Infusionsende entsprachen in ihrem Verlauf einer bi- oder triexponentiellen Funktion bei 20 der 22 Versuchspersonen. 2 Versuchspersonen (eine der männlichen älteren Versuchspersonen und eine junge Probandin) wiesen eine einexponentielle Eliminationskurve auf.
Abb. 7 gibt mehrere repräsentative Serumeliminationszeitkurven wieder.

Das zentrale Verteilungsvolumen der älteren Versuchspersonen lag geringfügig unter den Werten der Jüngeren (Tab. 4), jedoch ließ sich der Unterschied nicht signifikant sichern. Ebenso konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen bezüglich der Distributionshalbwertzeit oder des totalen Verteilungsvolumen nachgewiesen werden (Abb. 8). Allerdings war im Vergleich zur jungen Kontrollgruppe die Eliminationshalbwertzeit von Chinidin bei den älteren Versuchspersonen deutlich länger und die totale Chinidinclearance signifikant erniedrigt (Tab. 4, Abb. 9). Die renale Clearance von Kreatinin und Chinidin erschien bei den älteren Versuchspersonen reduziert. Renale Kreatinin- und Chinidinclearance wiesen eine signifikante Korrelation auf ($R = 0.66$, $p < 0.001$) (Abb. 9). In beiden Versuchsgruppen erreichte die renale Clearance jedoch nur ca. 35 - 40 % der totalen Chinidinclearance, woraus hervorgeht, daß extrarenale Eliminationsmechanismen (höchstwahrscheinlich hepatische Biotransformation) die wesentlichste Route der

Chinidinelimination darstellen. Die Chinidin-Proteinbindung schien bei den älteren Versuchspersonen geringer als bei den jüngeren zu sein. Jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant und nicht auf Differenzen der Serum-Albuminkonzentration beider Versuchsgruppen zurückzuführen.

3. Einfluß von Propranolol auf Pharmakokinetik und akute elektrokardiographische Veränderungen nach intravenöser Chinidininfusion.

Die verabfolgten Propranololdosen führten zu einer ausgeprägten Betablockade bei allen Versuchspersonen. Der Betablockadeindex, berechnet als das Verhältnis der CD-30 unter Propranolol- und Kontrollbedingungen, lag im Mittel bei 16.5 (Bereich 7.2 - 22.9). Die Chinidininfusion führte unter beiden Versuchsbedingungen zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz, einer Reduktion der T-Wellenamplitude und einer Verlängerung der QTc-Zeit (Abb. 10). Dagegen blieben das PR-Intervall und die QRS-Dauer unverändert. Die gleichzeitige Gabe von Propranolol zeigte keine Wirkung auf diese EKG-Veränderungen, obwohl unter Propranololgabe im Vergleich zu den Kontrollversuchen die Herzfrequenz niedriger und die T-Wellenamplitude höher lag (Abb. 10).

Die Tab. 5 zeigt die kinetischen Ergebnisse der Chinidininfusion unter Kontrollbedingungen und bei gleichzeitiger Propranololgabe (Vergl. auch Abb. 11). Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Eliminationshalbwertzeit, des Verteilungsvolumens, der totalen Clearance, der renalen Chinidinclearance oder des Ausmaßes der Eiweißbindung nachweisen.

D) DISKUSSION

Im ersten Teil dieser Studie wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften zweier oraler Chinidinsalze nach einmaliger und mehrmaliger Verabreichung an gesunden Versuchspersonen untersucht. Die Ergebnisse lassen sich allerdings nicht ohne Einschränkungen auf Patienten übertragen, die Chinidin zur Behandlung von kardialen Arrhythmien erhalten, denn diese Kranken sind häufig älter, nehmen zusätzlich andere Medikamente ein und weisen oft pathologische hämodynamische Veränderungen auf. Diese Faktoren können potentiell Absorption, Verteilung und Elimination von Chinidin beeinflussen. Andererseits lagen bisher auch bei Gesunden keine entsprechenden Daten vor, so daß die gewonnenen Ergebnisse eine Grundlage für das Verständnis der pharmakokinetischen Eigenschaften von Chinidinsulfat und -glukonat bilden und als Ausgangsbasis für eine antiarrhythmische Therapie dienen können.

Biologische Verfügbarkeit der Chinidinpräparate

Nach einmaliger Applikation lag die biologische Verfügbarkeit beider oraler Chinidinpräparate signifikant unter 100 % und betrug für das Chinidinsulfat im Mittel 85 % und für das Chinidinglukonat 75 %. Ähnliche Ergebnisse sind kürzlich auch von anderen Autoren berichtet worden (25, 26, 27). Untersuchungen zur renalen und extrarenalen Clearance von intravenös appliziertem Chinidin haben ergeben, daß die unvollständige biologische Verfügbarkeit oral applizierten Chinidins unabhängig von der Dosis zumindest teilweise auf einen "first pass effect" der Leber zurückzuführen ist (25, 7). Der 10 %ige Unterschied der biologischen Verfügbarkeit der zwei untersuchten Präparate zeigt höchstwahrscheinlich eine weniger vollständige gastrointestinale Absorption des Glukonatsalzes an. Die klinische Bedeutung dieses Unterschiedes ist noch nicht geklärt.Es dürfte die Annahme gerechtfertigt sein,daß aufgrund der nicht berechenbaren inter- und intraindividuellen Variationen der Absorptionsrate und -geschwindigkeit beider Präparate, der natürlichen Schwankungen des physio-

logischen Zustandes der Probanden und der unterschiedlichen klinischen Reaktionsweise eine 10 %ige Differenz der absoluten Verfügbarkeit keinen wesentlichen Faktor darstellt.

Absorptionsrate der Chinidinpräparate

Im deutlichen Gegensatz zum geringfügigen Unterschied beider Chinidinpräparate hinsichtlich des Absorptionsumfanges ließen sich erhebliche Unterschiede der Absorptionsgeschwindigkeit feststellen. Die maximalen Serum-Chinidinspiegel nach einmaliger Gabe von Chinidinglukonat waren im Mittel um 60 % niedriger und wurden 2 Std. später erreicht als nach Applikation von Chinidinsulfat. Die mittlere Absorptionshalbwertzeit von Chinidinglukonat wurde mit 60 Min. bestimmt, woraus hervorgeht, daß etwa 3 - 4 Std. erforderlich sind, bis dieses Salz zu 90 % resorbiert ist. Wie zu erwarten, konnte nach Abschluß der Absorptionsphase kein signifikanter Unterschied in der Eliminationshalbwertzeit nachgewiesen werden.

"Steady state"-Konzentrationen

Bei einer Langzeittherapie mit einer beliebigen Erhaltungsdosis ist eine Akkumulation zum "steady state" zu erwarten, wenn ein Zeitraum, der das Vierfache der Eliminationshalbwertzeit ausmacht, vergangen ist (20). In unserer Studie betrug die Eliminationshalbwertzeit im Mittel 6.2 Std. und überschritt nie mehr als 9.4 Std.; außerdem wurde bei allen Probanden bei beiden Langzeitstudien eine "loading dose" gegeben. Somit war aufgrund des Versuchsprotokolls gesichert, daß "steady state"-Bedingungen 24 Std. nach Beginn der Behandlung vorlagen.

Dosierungsrichtlinien für eine Langzeittherapie

Die Ergebnisse nach mehrmaliger Applikation entsprachen prinzipiell denen nach einmaliger Gabe: Die biologische Verfügbarkeit des Chinidinglukonatsalzes lag unter "steady state"-Bedingungen um 10 % unter der des Sulfatsalzes, wenn die Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve und die kumulative Urinausscheidung über 96 Std. zur Berechnung zugrunde gelegt wurde. Aller-

dings waren aufgrund der sehr viel langsameren Chinidinabsorption nach Gabe des Glukonatsalzes die Fluktuationen der Serum-Chinidinkonzentrationen von Dosis zu Dosis fast identisch bei beiden Präparaten, obwohl Chinidinglukonat in weitaus größeren Abständen appliziert wurde. Die Gabe von Chinidinsulfat alle 6 Std. ergab maximale Serumkonzentrationen, die im Mittel um 67 % über den minimalen Blutspiegeln lagen. Unter Chinidinglukonat zweimal täglich im Abstand von 12 Std. lagen die Maximalkonzentrationen im Mittel um 70 % höher als die niedrigsten Blutspiegel. Eine derartige Fluktuation von Dosis zu Dosis kann in der klinischen Praxis akzeptiert werden, woraus hervorgeht, daß die Verordnung von Chinidinglukonat zweimal täglich (also alle 12 Std.) ein brauchbareres Dosierungsschema während einer Langzeittherapie darstellt. Dagegen ist die Gabe von Chinidinsulfat im 12 Std.-Rhythmus nicht vertretbar, da die Schwankungen der Blutspiegel von Dosis zu Dosis in ihrer Höhe nicht mehr akzeptiert werden können. Wenn eine Fluktuation der Serumkonzentrationen von 70 %, wie wir sie bei 6-stündiger Chinidinsulfateinnahme oder nach 12-stündiger Chinidinglukonat-Applikation beobachteten, bei einigen Patienten nicht in Kauf genommen werden kann, würde eine Verordnung von Chinidinglukonat im 6 - 8 Std.-Rhythmus diese Blutspiegelschwankungen erheblich vermindern.

Aufrechterhaltung der Serumkonzentrationen unter einer Dauertherapie

Eine akurate Vorausberechnung der "steady state"-Serumkonzentration anhand der pharmakokinetischen Daten nach einmaliger Gabe war bei beiden Chinidinpräparaten nicht möglich. Die gemessenen "steady state"-Serumspiegel wichen erheblich von den vorausberechneten ab, woraus sich eine starke intraindividuelle Streuung der Pharmakokinetik von Dosis zu Dosis ableiten läßt. Die Abweichungen der gemessenen von den vorausberechneten Werten schienen während des Chinidinglukonatversuches deutlicher zu sein. Außerdem waren sowohl die intra- und inter-individuellen Variationen der minimalen "steady state"-Konzentrationen ausge-

prägter nach der Gabe von Chinidinglukonat als nach Einnahme von Chinidinsulfat. Die niedrigere Absorptionsrate des Chinidinglukonat scheint mit einer größeren Variabilität der Absorptionskinetik verbunden zu sein. Die klinische Bedeutung dieser Schwankungen ist noch nicht nachgewiesen. Es wird jedoch offensichtlich, daß eine Überwachung der Serumkonzentrationen bei einer Erhaltungstherapie - gleich mit welchem Chinidinsalz - insbesondere bei den Patienten zu empfehlen ist, die eine exakte therapeutische Einstellung erfordern.

Einfluß des Alters auf die Chinidinkinetik

Bei Versuchspersonen über 60 Jahren waren die Eliminationshalbwertzeiten signifikant verlängert und die totale Chinidinclearance war deutlich vermindert im Vergleich zu Probanden unter 35 Jahren. Wie die renale Kreatinin- war auch die Chinidinclearance bei den älteren Versuchspersonen erheblich niedriger und zudem signifikant korreliert. Allerdings stand bei beiden Versuchsgruppen die extrarenale Chinidinclearance - wahrscheinlich aufgrund hepatischer Biotransformation - im Vordergrund. Wenn die angewandte Bestimmungsmethode für Chinidin im Urin zusätzlich einige Chinidinmetaboliten erfaßt haben sollte, dann wäre die renale Clearance des intakten Chinidin bei beiden Versuchsgruppen sogar noch niedriger anzusetzen als von uns gemessen wurde. Es ergaben sich keine Hinweise darauf, daß das Alter der Probanden in irgendeiner Weise die Verteilung des Medikamentes beeinflußte, obwohl das Ausmaß der Serum-Eiweißbindung bei den älteren Patienten vergleichsweise geringfügig vermindert zu sein schien. Es ist also anzunehmen, daß hepatische Biotransformation und renale Ausscheidung an Chinidin mit zunehmendem Alter abnehmen. Ähnliche altersabhängige Änderungen der Pharmakokinetik sind für einige andere Substanzen bereits beschrieben worden (28 - 31). Bei der Verordnung von Chinidinpräparaten muß also das Alter der Patienten berücksichtigt werden. Die beobachtete Verminderung der Chinidinclearance bei älteren Versuchspersonen prädisponiert zu exzessiver Chinidinakkumulation und entsprechenden Toxizitätserscheinungen, wenn keine Dosisreduzierung erfolgt.

Einfluß von Propranolol auf Pharmakokinetik und akute elektrokardiographische Änderung nach i.v.-Chinidinapplikation

Propranolol vermindert auch in therapeutischen Dosen das Herzminutenvolumen und somit die Leberdurchblutung (4). Dementsprechend besteht die Möglichkeit, daß die totale metabolische Clearance von Substanzen mit hoher intrinsischer und dadurch blutflußabhängiger Clearancerate durch gleichzeitige Propranololgabe vermindert werden kann (5). Obwohl sich dieser Mechanismus bei Untersuchungen an Tieren demonstrieren ließ (2), konnte eine derartige Arzneimittelinteraktion auf hämodynamischer Grundlage aufgrund einer adrenergen Betarezeptorenblockade beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden. So war ein signifikanter Einfluß von Propranolol auf die Clearance von Morphin, das eine hohe hepatische Extraktionsrate aufweist, nicht zu dokumentieren (6). Andererseits ergaben die Untersuchungen von GREENBLATT, daß Propranolol die Clearance von Antipyrin, einer Substanz mit niedriger und somit blutflußunabhängiger hepatischer Clearance, signifikant vermindert (3).

Die totale Chinidin-Clearance bei gesunden Versuchspersonen bestimmten wir mit 3 - 7 ml/min/kg; 15 - 40 % der totalen Clearance ist auf die renale Clearance der unveränderten Substanz zurückzuführen (7, 32, 33). Somit scheint die hepatische Extraktionsrate für Chinidin erheblich unter 50 % zu liegen. Änderungen des hepatischen Blutflusses dürften keine substantielle Wirkung auf die extrarenale Clearance haben. In unserer Studie wurden die pharmakokinetischen Parameter des Chinidin nach akuter intravenöser Gabe durch gleichzeitige Applikation von Propranolol in Dosen, die eine effektive betaadrenerge Blockade hervorriefen, nicht beeinflußt. Außerdem scheint Propranolol das Ausmaß der Chinidin-Eiweißbindung nicht zu ändern: Etwa 23 % der gesamten Serum-Chinidin-Konzentration war während beider Versuchsreihen - also ohne und mit gleichzeitiger Propranololgabe - nicht eiweißgebunden.

Während gleichzeitiger Propranololeinnahme lag die Herzfrequenz niedriger und waren die T-Wellenamplituden höher als bei allei-

niger Chinidingabe; allerdings waren die Änderungen dieser beiden Parameter im Vergleich zum Kontrollwert (= vor der Chinidingabe) prinzipiell bei beiden Versuchen gleich. Die auf die Chinidingabe zurückzuführende QTc-Verlängerung schien während der Kontrollversuche deutlicher zu sein als bei gleichzeitiger Propranololgabe, jedoch war dieser Unterschied nur gering und ist wahrscheinlich nicht von klinisch - praktischer Bedeutung. Umgekehrt war die PQ-Verlängerung bei gleichzeitiger Propranololgabe deutlicher ausgeprägt, jedoch konnte bei keinem Probanden eine pathologische Verlängerung des PQ-Intervalls beobachtet werden.

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß die Gabe von Propranolol keine Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Chinidin und die durch diese Substanz hervorgerufenen akuten EKG-Veränderungen bei gesunden Versuchspersonen ausübt. Daraus kann selbstverständlich nicht der Schluß gezogen werden, daß insbesondere bei einer schweren Schädigung des Herzmuskels nicht doch den Erkankungsverlauf beeinflussende Interaktionen von Chinidin und Propranolol auftreten können.

E) ZUSAMMENFASSUNG

In der folgenden Arbeit wurden drei Aspekte der Chinidinkinetik untersucht:

1. Pharmakokinetik und absolute biologische Verfügbarkeit von Chinidinglukonat und - sulfat nach einmaliger und mehrfacher Applikation.

2. Einfluß des Alterns auf die Pharmakokinetik von Chinidin.

3. Einfluß einer gleichzeitigen Propranololgabe auf die Pharmakokinetik von Chinidin und die durch Chinidin hervorgerufenen akuten elektrokardiographischen Änderungen.

Bei einem Vergleich der Kinetik der am häufigsten gegebenen Salze Chinidinsulfat und -glukonat zeigte sich, daß Chinidinglukonat nach oraler Gabe langsamer und in etwas geringerem Umfange absorbiert wird: Die Absorptionshalbwertzeiten betrugen 41.1 für Chinidinsulfat und 62.2 Min. für Chinidinglukonat ($p<0.001$). Die Eliminationshalbwertzeit erreichte 6.1 bzw. 6.3 Stunden: Die absolute biologische Verfügbarkeit betrug 86 bzw. 76.5 %, wenn die Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve zur Berechnung herangezogen wurde. Unter Benutzung der kumulativen Urinausscheidung an Chinidin über 48 Std. lagen die entsprechenden Werte bei 83.7 und 73.6 % ($p<0.05$). Bei der Gabe von Chinidinsulfat in 6-stündigem Abstand lagen die maximalen Serumkonzentrationen im Mittel um 67 % höher als die minimalen Blutspiegel. Unter Chinidinglukonat im 12-Std.-Rhythmus übertrafen die maximalen Serumkonzentrationen die minimalen Serumspiegel um 70 %. Soll Chinidinsulfat nur zweimal täglich gegeben werden, so kommen dabei nur retardierte Präparate in Betracht, um unwirksame Konzentrationen zu vermeiden.

Bei 22 Versuchspersonen wurde der Einfluß des Alterns auf die Pharmakokinetik von Chinidin bestimmt. 14 der Probanden wurden zur Gruppe der jungen Versuchspersonen (23 - 34 Jahre) gezählt,

8 gehörten der älteren Vergleichsgruppe an (60 - 69 Jahre).

Die kinetischen Parameter lauteten (junge Versuchsgruppe): Eliminationshalbwertzeit t 1/2 ß 7.3 Std.; totales Verteilungsvolumen: 2.39 l/kg; totale Clearance: 4.04 ml/min/kg; renale Clearance: 1.43 ml/min/kg; nicht an Eiweiß gebundene Fraktion: 24.6 %.
Bei den älteren Versuchspersonen lauteten die entsprechenden Werte:
Verteilungsvolumen: 2.18 l/kg Körpergewicht; 28.2 % der totalen Chinidin-Serumkonzentration waren nicht an Eiweiß gebunden. Diese Werte waren im Vergleich zu denen der jungen Versuchspersonen nicht signifikant verschieden. Dagegen war die Eliminationshalbwertzeit t/2 mit 9.7 Std. verlängert ($p>0.05$) und die totale Chinidinclearance signifikant mit 2.64 ml/min/kg vermindert ($p>0.05$).
Die renale Chinidin-Clearance der älteren Versuchspersonen war ebenfalls signifikant vermindert (0.99 ml/min/kg, $p>0.05$) und war mit einer ebenfalls niedrigeren Kreatinin-Clearance signifikant korreliert ($r = 0.66$). Heraus ergibt sich, daß bei Festlegung eines Therapieplanes mit Chinidin das Alter der Patienten zu berücksichtigen ist.

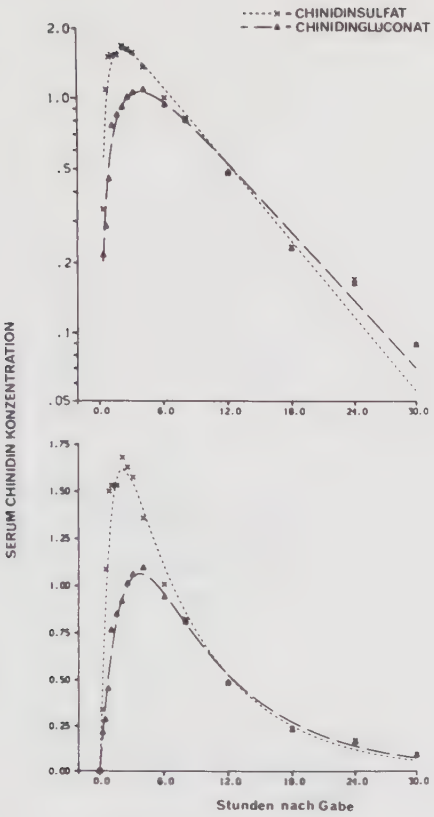

Abb. 1: Serum-Chinidinkonzentrationen (µg/ml) nach einmaliger oraler Gabe von Chinidinsulfat (•••x) und Chinidinglukonat (– –Δ) semilogarithmisch (oben) und linear (unten) wiedergegeben. Jeder Punkt gibt den mittleren Serumkonzentrationsspiegel aller 7 Probanden wieder. Zusätzlich ist die jeweils beste vom Computer errechnete Funktionskurve ("nonlinear least squares analyses") aufgezeichnet.

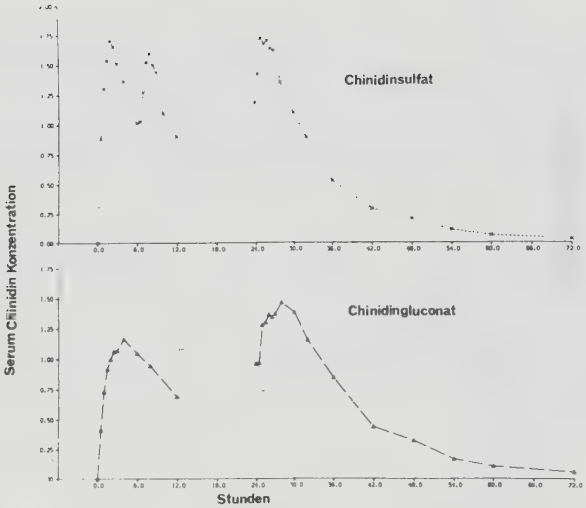

Abb. 2: Serum-Chinidinkonzentrationen (/ug/ml) nach mehrfacher Gabe von Chinidinsulfat (oben) und Chinidinglukonat (unten). Jeder Punkt gibt den Mittelwert der Serumkonzentration aller Probanden wieder.

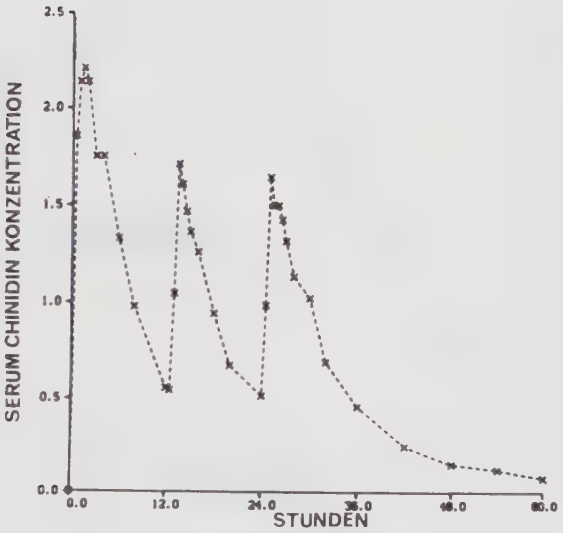

Abb. 3: Versuchsperson 6: Serum-Chinidinkonzentrationen (/ug/ml) nach Gabe von 600 mg Chinidinsulfat zum Zeitpunkt 0, mit anschließender Einnahme von 300 mg 12 und 24 Stunden später.

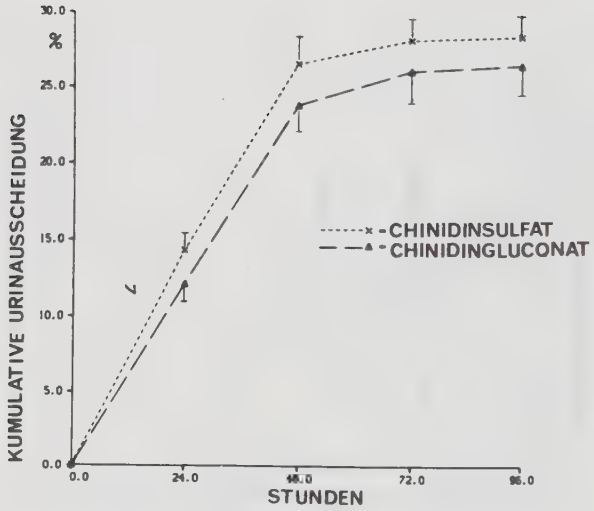

Abb. 4: Kumulative Urinausscheidung an Chinidin über 96 Std. nach Beginn der steady state-Versuche mit Chinidinsulfat und Chinidinglukonat. Jeder Punkt gibt den Mittelwert (± SE) für alle Versuchspersonen wieder.

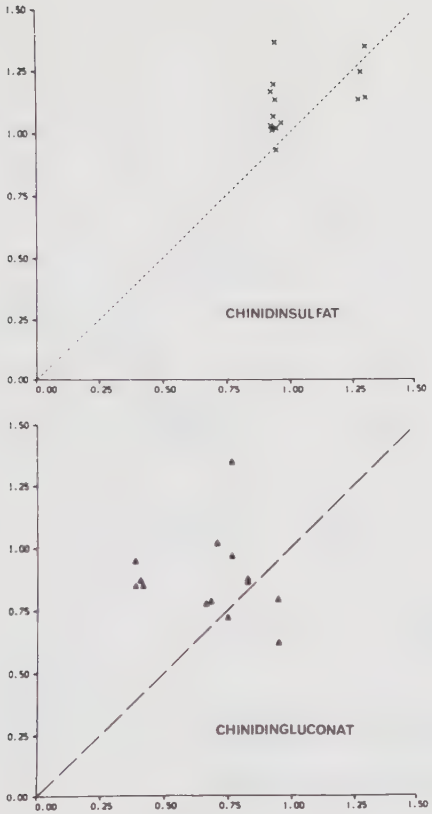

Abb. 5: Gemessene und vorausberechnete minimale steady state-Serum-Chinidinkonzentrationen (/ug/ml) während der Chinidinsulfat- (oben) und Chinidinglukonatversuche (unten) nach mehrfacher Applikationsweise.

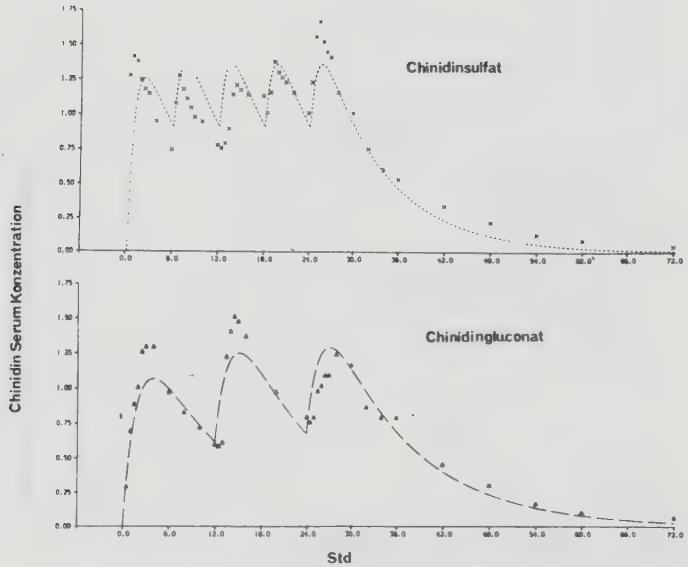

Abb. 6: Versuchsperson 4: Gemessene (Kreuze und Dreiecke) und vorausberechnete (unterbrochene Linie) Chinidin-Serumkonzentrationen (µg/ml) während der Mehrfachdosierung mit Chinidinsulfat (oben) und Chinidinglukonat (unten).

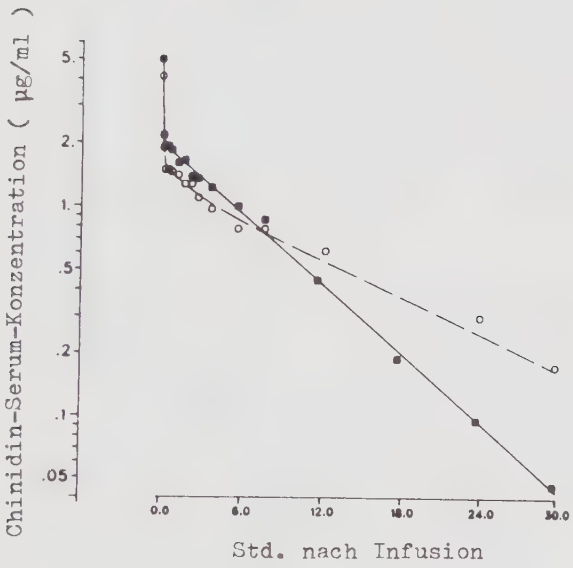

Abb. 7: Serum-Chinidinkonzentrationen und vom Computer errechnete pharmakokinetische Funktionen einer repräsentativen jüngeren (■) und älteren (o) Versuchsperson.

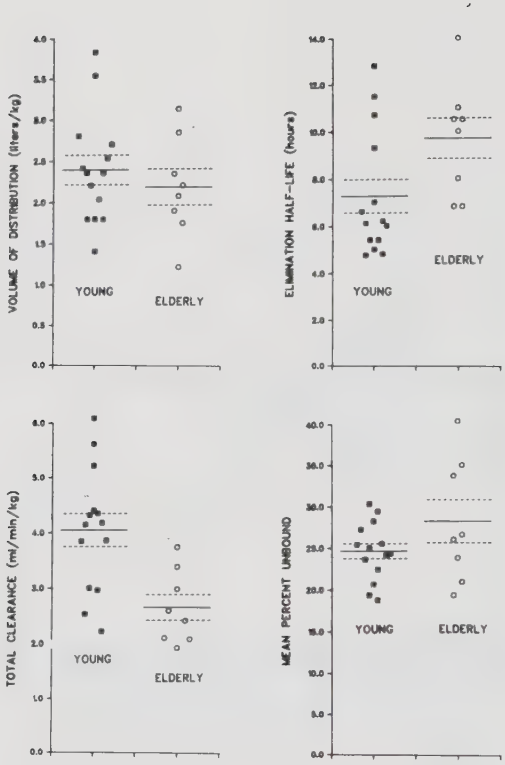

Abb. 8: Individuelle und Mittelwerte (± SE) der pharmakokinetischen Chinidinparameter: ■ = junge Versuchspersonen; o = ältere Versuchspersonen.
Statistische Einzelheiten siehe Tablle IV.

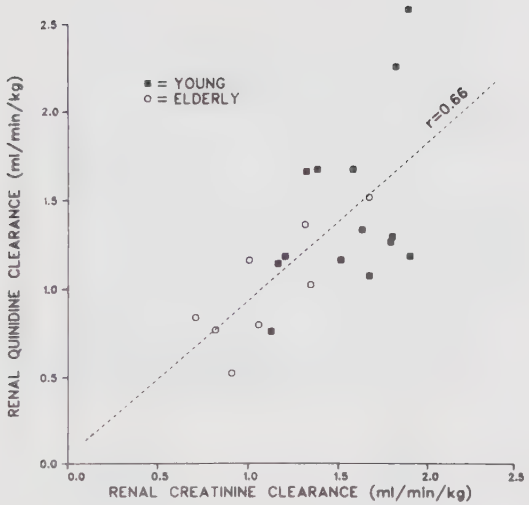

Abb. 9: Relation von renaler Chinidin- und Kreatinin-Clearance. Zusätzlich ist die Regressionsgerade wiedergegeben, die die hoch signifikante Beziehung zwischen diesen zwei Parametern veranschaulicht ($r = 0.66$, $p < 0.001$).
■ = junge Versuchspersonen, ○ = ältere Versuchspersonen

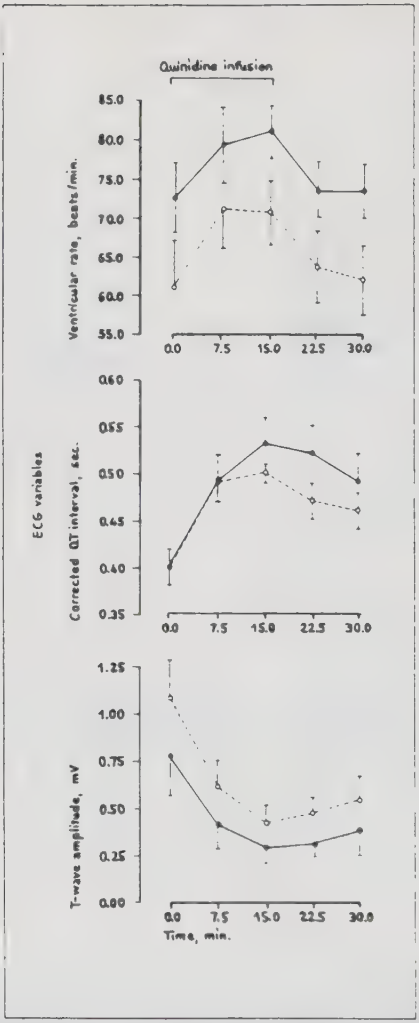

Abb. 10: EKG-Veränderungen vor, während und nach Chinidininfusion unter Kontrollbedingungen (ohne Propranolol ■ - ■) und während gleichzeitiger Propranololgabe (o---o). Jeder Punkt gibt den Mittelwert ± SE für alle Probanden wieder.

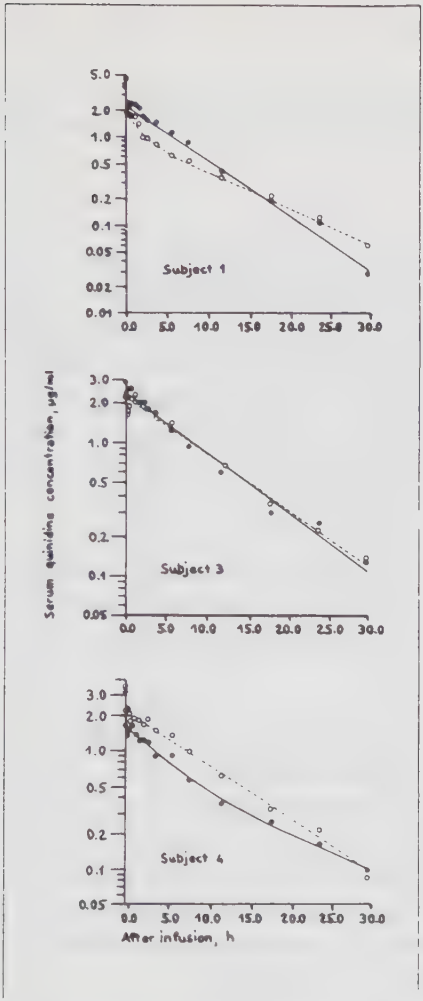

Abb. 11: Serum-Chinidinkonzentrationen nach intravenöser Chinidininfusion bei 3 Versuchspersonen unter Kontrollbedingungen (ohne Propranolol ■-■) und während gleichzeitiger Propranololeinnahme (o- - -o). Außerdem sind die vom Computer errechneten pharmakokinetischen Funktionen wiedergegeben.

Legenden zu den Tabellen

Tab. I: Versuchspersonen der Chinidinglukonat- und Chinidinsulfat-Studie. Geschlecht, Alter, Gewicht, Kreatinin-Clearance.

Tab.. II: Pharmakokinetik von Chinidin nach einmaliger oraler Gabe von Chinidinsulfat und -glukonat.
* Angabe des unabhängigen t-Wertes, da für eine Versuchsperson die Absorptionshalbwertzeit nach Chinidinglukonat nicht berechnet werden konnte; + Mittelwert ± SD; AUC 30 - dosiskorrigierte Fläche unter der 30 Stunden-Serum-Konzentrations-Zeitkurve; UE - dosiskorrigierter Wert der 48 Stunden-Urinausscheidung; NS - nicht signifikant; p - Wahrscheinlichkeit.

Tab. III: Steady state-Pharmakokinetik von Chinidin. CV - Va-
a - b: riationskoeffizient = Standardabweichung/Mittelwert, ausgedrückt in %; SEM - Standardirrtum der Mittelwerte.

Tab. IV: Charakteristika der Versuchspersonen der Studie: Einfluß des Alterns auf die Kinetik von Chinidin sowie kinetische Ergebnisse in beiden Versuchsgruppen.
* Freiheitsgrade = 20; NS - nicht signifikant; p - Wahrscheinlichkeit; t 1/2 α - Verteilungshalbwertzeit; t 1/2 ß - Eliminationshalbwertzeit; V_1 - Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments; V_D - totales Verteilungsvolumen.

Tab. V: Einfluß von gleichzeitiger Propranololgabe auf die Pharmakokinetik von Chinidin.Kinetische Variablen. Kon. = Kontrolle; Pro. = Propranolol.

Tabelle I:

Proband	Alter (Jahre) u. Geschlecht	Gewicht (kg)	Kreatinin-Clearance (ml/min)
1	29 w	68,2	91
2	31 m	79,5	144
3	27 w	61,4	72
4	30 m	69,5	106
5	25 m	72,3	119
6	31 m	70,0	126
7	29 w	57,7	92
Mittelwert	28,9	68,4	107,1
± SE	0,8	2,7	9,2

Tabelle II:

	Chinidinsulfat+	Chinidinglukonat+	Gepaarter t-Test und Signifikanz
Anzahl der Versuchspersonen mit verzögerter Absorption	3	3	
Maximale Serumkonzentration (µg/ml)	2.07 ± 0.24	1.24 ± 0.16	3.07 ($p<0.025$)
Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (Std. nach Applikation)	1.61 ± 0.34	3.64 ± 0.82	3.40 ($p<0.02$)
Absorptions-Halbwertzeit (min)	41.1 ± 5.5	61.2 ± 9.5	1.91* ($0.05<p<0.01$)
Eliminations-Halbwertzeit (Std.)	6.09 ± 0.48	6.29 ± 0.72	0.23 (NS)
AUC - 30 (in % des Wertes nach intravenöser Gabe)	86.0 ± 5.6	76.5 ± 6.3	0.99 (NS)
UE - 48 Std. (in % des Wertes nach intravenöser Gabe)	83.7 ± 4.6	73.6 ± 2.6	2.87 ($p<0.05$)

Tabelle III a:

Proband Nummer	Minimale Steady State Konzentration t = 24h	t = 30h	Mittelwert	CV	Max. Steady State Konzentration (µg/ml)	Anstieg in %
			Chinidinsulfat			
1	1.37	0.933	1.035	13.9 %	1.72	66.18
2	1.021	1.044	1.0325	1.5 %	1.631	58.0
3	1.251	1.139	1.195	6.6 %	1.453	21.6
4	1.013	1.013	1.013	0	1.675	65.3
5	1.07	1.17	1.12	6.3 %	1.88	67.9
6	1.356	1.147	1.252	11.8 %	2.521	101.4
7	1.371	1.199	1.285	9.4 %	2.418	88.17
Mittelwert			1.133		1.90	66.9
SEM			0.042		0.155	9.5
Interindividueller CV			9.9 %		21.5 %	
Intraindividueller CV				7.2 %		

Tabelle III b:

Proband Nummer	Minimale Steady State Konzentration t = 24h	t = 36h	Mittelwert	CV	Max. Steady State Konzentration (µg/ml)	Anstieg in %
			Chinidinglukonat			
1	1.021	0.723	0.87	24.1 %	1.743	100.3
2	0.948	0.849	0.899	7.8 %	1.508	67.7
3	1.078	0.871	0.974	15.0 %	1.285	31.9
4	0.789	0.788	0.7885	0.1 %	1.238	57.0
5	0.623	0.797	0.710	17.3 %	1.126	58.6
6	1.35	0.97	1.16	23.3 %	2.42	109.0
7	0.866	0.878	0.87	0.9 %	1.444	65.9
Mittelwert			0.896		1.538	70.1
SEM			0.054		0.166	10.0
Interindividueller CV				15.96 %	28.5 %	
Intraindividueller CV				15.6 %		

Tabelle IV:

Charakteristika der Versuchspersonen	Junge Versuchspersonen (n = 14) (Mittelwert ± SE)	Ältere Versuchspersonen (n = 8) (Mittelwert ± SE)	t-Test	p-Wert
Alter (Jahre)	28.9 ± 0.8	65.5 ± 1.0	28.9	<0.001
Geschlecht (m/w)	7/7	5/3		
Gewicht (kg)	68.0 ± 2.7	83.4 ± 5.9	2.74	<0.025
Serum-Albumin-Konzentration (g/100 ml)	4.41 ± 0.06	4.33 ± 0.08	0.87	NS
Kreatinin-Clearance (ml/min/kg)	1.57 ± 0.07	1.11 ± 0.11	3.52	<0.005
Pharmakokinetische Variablen für Chinidin				
V_1 (l/kg)	0.52 ± 0.10	0.26 ± 0.04	1.99	0.05<p<0.1
V_D (l/kg)	2.39 ± 0.18	2.18 ± 0.22	0.75	NS
t 1/2 α (min)	2.69 ± 0.65	2.57 ± 0.24	0.14	NS
t 1/2 β (h)	7.25 ± 0.71	9.70 ± 0.86	2.13	<0.05
Gesamt-Clearance (ml/min/kg)	4.04 ± 0.30	2.64 ± 0.23	3.21	<0.005
Renale Clearance (ml/min/kg)	1.43 ± 0.13	0.99 ± 0.12	2.29	<0.05
Mittelwert in Prozent ungebundenes Chinidin	24.6 ± 0.9	28.2 ± 2.6	1.57	NS

Tabelle V:

Einfluß von gleichzeitiger Propranololgabe auf die Pharmakokinetik von Chinidin

Versuchsperson	V_d l/kg		$t_{1/2}$ h		totale Clearance ml/min/kg		kumulative Urinausscheidung an Chinidin in % d.Dosis		renale Clearance ml/min/kg		im Mittel nicht an Eiweiß gebundenes Chinidin	
	Kon.	Pro.	Kon.	Pro.	Kon.	Pro.	Kon.	Pro.	Kon.	Pro.	Kon.	Pro.
1	1.79	3.38	4.75	7.27	4.34	5.36	38.32	41.37	1.66	2.22	24.3	26.6
2	3.72	4.14	8.92	10.09	4.81	4.74	33.95	36.09	1.63	1.71	22.1	24.7
3	1.72	1.84	6.71	7.04	2.96	3.01	46.72	43.76	1.38	1.32	19.2	21.7
4	3.82	1.62	11.50	6.68	3.85	2.80	30.36	35.46	1.17	0.96	24.1	19.7
5	4.06	3.26	7.25	6.66	6.48	5.65	32.12	29.29	2.08	1.66	25.3	25.3
Mittelwert	3.02	2.85	7.83	7.55	4.49	4.31	36.29	37.23	1.58	1.57	23.0	23.6
± SE	±0.52	±0.48	±1.13	±0.65	±0.58	±0.59	± 2.92	± 2.49	±0.15	±0.21	± 1.1	± 1.3
Separater t-Test	0.27		0.22		0.48		0.59		0.06		0.46	

LITERATURVERZEICHNIS

1) WILLMS, F.A., T.E. KEYS:
A remarkably early reference to the use of chinchona in cardiac arrhythmia.
Proc. Stoff. Meet. Mayo Clin. 17, 294, 1942

2) BRANCH, R.A.,D.G. SHAND, G.R. WILKINSON and A.S. NIES:
The reduction of lidocaine clearance by dl-propranolol. An example of hemodynamic drug interaction.
J. Pharmac. exp. Ther. 184, 515 - 519, 1973

3) GREENBLATT, D.J.:
Impairment of antipyrine clearance in humans by propranolol.
Clin. Pharmac. Ther. 21, 105, 1977

4) GIBSON, D.G.:
Pharmacodynamic properties of ß-adrenergic receptor blocking drugs in man.
Drugs 7, 8 - 38, 1974

5) WILKINSON, G.R. and D.G. SHAND:
A physiological approach to hepatic drug clearance.
Clin. Pharmac. Ther. 18, 377 - 390, 1975

6) BRUNK, S.F., M. DELLE and W.R. WILSON:
Effect of propranolol on morphine metabolism.
Clin. Pharmac. Ther. 16, 1039 - 1044, 1974

7) GREENBLATT, D.J., H.J. PFEIFFER, H.R. OCHS, K. FRANKE, D.S. MACLAUGHLIN, T.W. SMITH, J. KOCH-WESER:
Pharmacokinetics of quinidine in humans after intravenous, intramuscular, and oral administration.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 202, 365 - 378, 1977

8) CLEAVELAND, C.R., R.E. RANGNO and D.G. SHAND:
A standardized isoproterenol sensitivity test.
Archs. intern. Med. 130, 47 - 52, 1972

9) CRAMER, G. and B. ISAKSSON:
Quantitative determination of quinidine in plasma.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 15, 553 - 556, 1963

10) PALMER, K.H., B. MARTIN,B. BAGGETT and M.E. WALL:
The metabolic fate of orally administered quinidine glukonate in humans.
Biochem. Pharmacol. 18, 1845 - 1860, 1969

11) SMITH, E., S. BARKAN, B. ROSS. M. MAIENTHAL and J. LEVINE:
Examination of quinidine and quinine and their pharmaceutical preparations.
J. Pharm. Sci. 62, 1151 - 1155, 1973

12) HARTEL, G. and A. HARJAANE:
Comparison of two methods for quinidine determination and chromatographic analysis of the difference.
Clin. Chim. Acta 23, 289 - 294, 1969

13) HARTEL, G. and A. KORHONEN:
Thin-layer chromatography for the quantitative separation of quinidine and quinidine metabolites from biological fluids and tissues.
J. Chromatogr. 37, 70 - 75, 1968

14) HUFFMAN, D.H. and C.E. HIGNITE:
Serum quinidine concentrations: Comparison of fluorescence, gas-chromatographic, and gas-chromatographic/mass spectrometric methods.
Clin. Chem. 22, 810 - 812, 1976

15) MIDHA, K.K. and C. CHARETTE:
GLC determination of quinidine from plasma and whole blood.
J. Pharm. Sci. 63, 1244 - 1247, 1974

16) VALENTINE, J.L., P.DRISCOLL, E.L. HAMBURG and E.D. THOMPSON:
GLC determination of quinidines in human plasma.
J. Pharm. Sci. 65, 96 - 98, 1976

17) MARQUARDT, D.W.:
An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters.
J. Soc. Ind. Appl. Math. 11, 431 - 441, 1963

18) USANIS, R.A.:
NLIN-Nonlinear Least Squares Estimation of Parameters (Library Services Series Document No. LSR-089-1), Triangle Universities Computation Center, Research Triangle Park, N.C. 1972

19) GIBALDI, M. and D. PERRIER:
Pharmacokinetics, Marcel Dekker, Inc. New York, 1975

20) GREENBLATT, D.J. and J. KOCH-WESER:
Clinical pharmacokinetics.
N. Engl. J. Med. 293, 702 - 705, 964 - 970, 1975

21) WAGNER, J.G.:
Linear pharmacokinetic models and vanishing exponential terms: Implications in pharmacokinetics.
J. Pharmacokinet. Biopharmaceut. 4, 395 - 425, 1976

22) GREENBLATT, D.J., D.W. DUHME, J. KOCH-WESER et al.:
Comparison of one- and six-day urinary digoxin excretion in single-dose bioavailability studies.
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 813 - 816, 1974

23) WAGNER, J.G.:
Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics.
Hamilton, Illinois, Drug Intelligence Publications 1975

24) BOXENBAUM, H.G., K.A. GEITNER, M.L. JACK et al.:
Pharmacokinetic and biopharmaceutic profile of chlordiazepoxide HCL in healthy subjects: multiple-dose oral administration.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 25 - 39, 1977

25) UEDA, C.T., B.J. WILLIAMSON, B.S. DZINDZIO:
Absolute quinidine bioavailability.
Clin. Pharmacol. Ther. 20, 260 - 265, 1976

26) CONRAD, K.A., B.L. MOLK, C.A. CHIDSEY:
Pharmacokinetic studies of quinidine in patients with arrhytmias.
Circulation 55, 1 - 7, 1977

27) MASON, W.D., J.O. COVINSKY, J.L. VALENTINE et al.:
Comparative plasma concentrations of quinidine following administration of one intramuscular and three oral formulations to 13 human subjects.
J. Pharm. Sci. 65, 1325 - 1329, 1976

28) CROOKS, J., K. O'MALLEY, I.H. STEVENSON:
Pharmacokinetics in the elderly.
Clin. Pharmacokinet. 1, 280 - 296, 1976

29) TRIGGS, E.J., R.L. NATION:
Pharmacokinetics in the aged: a review.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 3, 387 - 418, 1975

30) RICHEY, D.P., A.D. BENDER:
Pharmacokinetic consequences of aging.
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17, 49 - 65, 1977

31) SHADER, R.I., D.J. GREENBLATT, J.S. HARMATZ, K. FRANKE, J. KOCH-WESER:
Absorption and disposition of chlordiazepoxide in young and elderly male volunteers.
J. Clin. Pharmacol. 17, 709 - 718, 1977

32) CONRAD, K.A., B.L. MOLK and C.A. CHIDSEY:
Pharmacokinetic studies of quinidine in patients with arrhythmias.
Circulation 55, 1 - 7, 1977

33) UEDA, C.T., D.S. HIRSCHFELD, M.M. SCHEINMANN, M. ROWLAND, B.J. WILLIAMSON and B.S. DZINDZIO:
Disposition kinetics of quinidine.
Clin. Pharmac. Ther. 19, 30 - 36, 1976

Für die vielfach gewährte Unterstützung bei
der Entstehung meiner Dissertation möchte ich

Herrn Prof. Dr. med. G. Bodem und
Herrn Priv-Doz. Dr. med. H.R. Ochs

meinen Dank aussprechen.

LEBENSLAUF

Am 2.4.1945 wurde ich als Sohn des Landwirtes Franz-Josef Finger und seiner Ehefrau Maria, geb. Holland, in Rommerskirchen (Kreis Grevenbroich) geboren.
Nach vierjährigem Besuch der katholischen Volksschule in Rommerskirchen wurde ich Ostern 1955 am Heilig-Geist-Gymnasium des Klosters Knechtsteden aufgenommen. Ostern 1962 wechselte ich zum Neusprachlichen Gymnasium in Bergheim/Erft, wo ich im Februar 1965 die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommersemester 1965 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin an der Universität zu Köln. Dort bestand ich im Oktober 1966 die naturwissenschaftliche, im Oktober 1968 die zahnärztliche Vorprüfung. Im September 1971 absolvierte ich die zahnärztlich Prüfung.
Von Oktober 1971 bis zum Januar 1973 leistete ich meinen Dienst bei der Bundeswehr als Stabsarzt ab. Anschließend war ich bis Dezember 1973 als Ausbildungsassistent in einer zahnärztlichen Praxis in Linnich bei Jülich tätig. Seit Januar 1974 arbeite ich in einer Zahnarztpraxis in Niederaußem (Kreis Bergheim).
Von 1975 bis 1977 absolvierte ich den experimentellen Teil meiner Dissertation an der Medizinischen Klinik der Universität Bonn.